Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

Untersuchungen der Wirksamkeit eines Trijodthyronin-Retard-Präparates zur Hormonsubstitution bei Schilddrüsenpatienten mit Hypo- und Athyreose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Günther Bauer
aus Fürstenfeldbruck

1985

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

Untersuchungen der Wirksamkeit eines Trijodthyronin-Retard-Präparates zur Hormonsubstitution bei Schilddrüsenpatienten mit Hypo- und Athyreose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Günther Bauer
aus Fürstenfeldbruck

1985

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Feine
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Seif

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	1
	1. Aufgabenstellung	1
	2. Physiologie der Schilddrüse	3
	a) Einleitung	3
	b) Jodstoffwechsel	4
	c) Jodination	5
	d) T 3-, T 4-Bildung	5
	e) Hormonsekretion	6
	f) Hormonstoffwechsel	7
	3. Regulation der Schilddrüsenfunktion	9
B.	Material und Methoden	13
C.	Ergebnisse	15
D.	Diskussion	22
E.	Zusammenfassung	26
F.	Literaturverzeichnis	29

Inhaltsverzeichnis

A. 1 Aufgabenstellung

In der Therapie der Schilddrüsenmalignome erfolgt im allgemeinen nach der möglichst vollständigen Thyreoidektomie eine Radiojod-Therapie zur Ausschaltung des Rest-Schilddrüsengewebes, die bei den ausdifferenzierten Tumoren vom papillären und follikulären Typ mit Kontrolle der Restspeicherung und gegebenenfalls mit erneuter Radiojodgabe zuerst alle 3, dann alle 6 Monate erfolgt mit Anfertigung einer Ganzkörperszintigraphie zur Aufdeckung und Kontrolle speicherfähigen Schilddrüsen-oder Tumorgewebes. Zwischenzeitlich ist eine ausreichend hohe Suppressionstherapie mit dem Ziele eines niedrigen TSH-Spiegels wichtig, da gerade bei papillären oder follikulären Tumoren der Schilddrüse die Rezidivneigung von der Höhe des TSH-Spiegels abzuhängen scheinen (7).

Aus diesem Grund erscheinen thyreoidektomierte Patienten während der ersten 2 Jahre nach der Operation alle 3 bis 6 Monate in der nuklearmedizinischen Ambulanz.
Dabei ist es jedesmal erforderlich, dass die Patienten ihre Hormonsubstitution unterbrechen, damit anhand der nach Abstinenz noch bestehenden Spiegel der Schilddrüsen-Hormone Tumorreste oder Metastasenbildungen kontrolliert werden können.
Das T 4 hat eine ungefähre Halbwertszeit von 7 Tagen, die Wirkung klingt nach 8 - 1o Tagen ab. T 3 hat nur eine Halbwertszeit von 1 Tag, nach 3 Tagen ist keine Wirkung mehr festzustellen.

Deshalb erscheint es sinnvoll, die Patienten während dieser ersten 2 Jahre der intensiven Überwachung und Nachsorge nicht mit T 4, das 4 Wochen vorher abgesetzt werden muß, sondern mit T 3 zu substituieren. Ausserdem ist bei Substitution mit T 3 der T 4-Spiegel extrem erniedrigt; falls er erhöht ist, ist dies ein Zeichen von körpereigener Schilddrüsen-Hormonbildung und damit ein sehr empfindlicher Parameter bei der Überwachung.
Die Ergebnisse einer Arbeit aus dem hiesigen Institut (7) zeigten, dass die Substitution mit T 3 in den meisten Fällen nicht befriedigend ist, oft hatten die Patienten ständig erhöhte TSH-Spiegel und die T 3- Spiegel schwankten entsprechend der Tabletteneinnahme 3 mal täglich. Deshalb wurde angeregt, eine neue Applikationsart für T 3 in Form eines T 3- Retard-Präparates zu entwickeln, um eine gleichmässigere Zufuhr des T 3 zu gewährleisten und damit konstantere Blutspiegel. Ausserdem ist eine Verbesserung der Compliance bei nur 1-maliger täglicher Einnahme statt einer 3-maligen Einnahme zu erwarten.

Von der Firma Henning, Berlin wurde 1981 ein T 3-Retard-Präparat, das Thyrotardin, entwickelt und der Nuklearmedizinischen Abteilung am Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen zur klinischen Erprobung zur Verfügung gestellt.
In der vorliegenden Studie wird die Wirksamkeit dieser Retard-Präparation untersucht.

A. 2 Physiologie der Schilddrüse

a) Einleitung

Bevor die Ergebnisse meiner Arbeit vorgestellt werden sollen, möchte ich einen kurzen Überblick über die Physiologie der Schilddrüse, besonders unter dem Aspekt der Regulation der Schilddrüse und der Hormonproduktion geben.

Die Schilddrüse ist als ein hormonbildendes Gewebe in den Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse-periphere-Gewebe eingebunden und wird durch eine negative Rückkopplung relativ zur jeweiligen Höhe der Schilddrüsen-Hormone gesteuert.
Dies geschieht auf mehreren Ebenen :
Durch Freisetzung von TRH aus dem Hypothalamus wird die Hypophyse aktiviert, diese kann aber auch direkt auf die Konzentration der Schilddrüsen-Hormone im Blut reagieren.
In beiden Fällen wird von der Hypophyse das TSH ausgeschüttet, das die metabolische Aktivität der einzelnen Schilddrüsenzelle beeinflusst.
Man postuliert einen spezifischen Rezeptor für TSH an der Aussenseite der Zellmembran, durch den ein intrazelluläres Adenylatcyclasesystem aktiviert und über dessen "second messenger" die metabolische Aktivität induziert und gesteuert werden soll. Bereits wenige Minuten nach Erhöhung des Serum-TSH-Spiegels findet man eine Zunahme der Zahl der Kolloidtröpfchen in den Schilddrüsenzellen.

Dieses Kolloid wird beschleunigt in das Zytoplasma transportiert und die Sekretion von T 3, T 4 und Jodid nimmt zu.
Gleichzeitig wird in der Zelle die RNA-Synthese, die Proteinbildung, die Phospholipidbildung und Oxidation stark erhöht, der Jodidtransport in die Zelle, die Oxidation und Bindung des Jodids, sowie die Jodtyrosinkopplung werden beschleunigt, ebenso wie die TG-Bildung.
Es scheint, als sei der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt bei all diesen Stoffwechselvorgängen, die eine verstärkte Ausschüttung der Schilddrüsen-Hormone aus den Zellen zum ziel haben, die Jodpumpe in der Zellmembran, also der Nachschub von Jod zur Bildung eben dieser Schilddrüsen-Hormone. Das Jod ist ja deren entscheidender Bestandteil, er macht beim T 3 ca. 58 % des Molekulargewichtes, beim T 4 sogar 65 % des Molekulargewichtes aus.

b) Stoffwechsel

Der Bedarf des Menschen an Jod liegt ungefähr bei 1oo bis 15o µg/Tag und sollte wegen der Gefahr der Strumabildung nicht unter 5o µg/Tag liegen.
Das oral aufgenommene Jod wird als Jodid in fast allen Teilen des Darmes beinahe vollständig resorbiert und innerhalb von 2 Stunden gleichmässig auf den Extrazellularraum verteilt, wobei aber das Verteilungsvolumen entscheidend davon abhängt, in welchem Maße andere Organe als die Schilddrüse und die Niere Jodid anreichern. Es sind dies besonders Magen, sowie Brust- und Speicheldrüsen.

Der totale Jodgehalt der Schilddrüse liegt zwischen 5.7 und 17.9 mg Jod (3).

c) Jodination

In den Schilddrüsenzellen besteht ein Fliessgleichgewicht zwischen dem durch aktiven Carrier gegen den elektrischen und auch chemischen Gradienten in die Zelle transportierten Jodid und dem passiven Efflux.
Nach LABHARD (5) besteht nämlich auch ein chemischer Gradient, da die Jodidkonzentration in der Schilddrüsenzelle bis zu 5oo mal höher als im umgebenden Extrazellulärraum sein kann. Etwa 2o % des normalerweise die Schilddrüse perfundierenden Jods wird von der Schilddrüse dem Kreislauf entzogen und verwertet (13).
Dieser Prozess der aktiven Jodidaufnahme in die Zelle findet durch ein Carrier-vermitteltes, membranständiges Transportsystem statt.

d) T 3 -, T 4 - Bildung

In der Schilddrüse selbst ist das Jodid in organischer Form an ein Protein, das Thyreoglobulin, gebunden. Nur Wasserstoff und Sauerstoff selbst sind stark genug, um Jodid oxydieren zu können. Dieses geschieht über eine Peroxydase, die sich in den Zellorganellen befindet und wohl ebenfalls für den späteren Transfer des oxydierten Jods in das Tyrosin verantwortlich zu sein scheint.

Nachdem nun das Jodtyrosin gebildet wurde, entsteht sehr schnell durch die sogenannte Koppelungsreaktion das Jod-Thyronin. Dies geschieht durch Kondensation zweier Tyrosinmoleküle unter Abspaltung von Alanin. Diese Kondensation wird ebenfalls durch die Schilddrüsen-Peroxydase katalysiert. Aus 2 Molekülen 3.5- Dijod-Thyronin entsteht 3.5- 3', 5'- Tetrajod-Thyronin, T 4 , aus einem Molekül Dijod-Thyronin und einem Molekül 3-Monojod-Thyronin das T 3. Beide Hormone werden über die apicalen Mikrozotten der Thyreozyten im Thyreoglobulin-Verbund zur Speicherung in das Kolloid des Follikellumens abgegeben und bei Bedarf durch Pinozytose wieder entnommen. Durch die Speicherung des Hormons im Kolloid hat die Schilddrüse einen großen Hormonvorrat, der eine euthyreote Stoffwechsellage bei Jodentzug über mehrere Wochen sicherstellt.

e) Hormonsekretion

Die TSH-induzierte Freisetzung der Hormone erfolgt durch Pinozytose über die intrazellulären Mikrotubuli und Mikrofilamente. T 3 und T 4 werden als freie Aminosäuren an die Blutkapillaren abgegeben, während das bei der Abspaltung frei werdende Jodid in der Zelle zurückbleibt, dort reutilisiert wird. Gerade dieser Teilvorgang ist sehr entscheidend, da das durch die Dejodase freiwerdende intrazelluläre Jodid mengenmässig 4 - 5 mal soviel ist, wie das aus dem Serum zurückgewonnene. Die Menge der täglich in Blut und Lymphe sezernierten Schilddrüsenhormone beträgt 100-200 µg (4),

in der Relation T 4 - T 3 - RT 3 wie 9o : 9 : 1.
Dabei ist festzuhalten, dass unter direkter TSH-Stimulation vermutlich mehr T 3 freigesetzt wird. Im Blut ist T 4 zu 6o % an das TBG gebunden, zu 3o % an TBPA und zu 1o % an Serumalbumin, das andererseits den Hauptteil des T 3 transportiert (4). Nur ein geringer Teil der Hormone liegt dissoziiert und damit in aktiver Form vor. Bei T 3 sind dies o.5 %, bei T 4 O.o5 % der Gesamtmenge. Die normalen Halbwertszeiten für T 3 und T 4 betragen 1.1 bzw. 1o.8 Tage. Bei Hyperthyreose verkürzt sich die Halbwertszeit von T 3 auf o.68 Tage, bei Hypothyreose verlängert sie sich auf 1.39 Tage (8).

f) Hormonstoffwechsel

Durch die Arbeiten von BRAVERMANN (1) wurde bewiesen, dass es die schon seit längerem erörterte Konversion von T 4 nach T 3 in der Peripherie des Körpers wirklich gibt. In dieser Arbeit berichten die Autoren über normale T 3-Spiegel bei Hypothyreose-Patienten, die unter T 4-Medikation stehen. Genaue Werte über die Grösse der Konversionsrate sind bisher noch sehr schwierig zu erheben. Wahrscheinlich ist diese Rate von vielen bisher noch unbekannten Faktoren abhängig.
Nach PITTMANN (12) scheint die Konversionsrate mindestens 33 % zu sein.

Bei dieser Konversion, die nach SCHMIDT (15) hauptsächlich in der Leberzelle stattfindet, handelt es sich um eine Monodejodierung des T 4 am inneren oder äusseren Phenolring. Es können also 2 mögliche Reaktionsprodukte entstehen: zum einen das bekannte hoch wirksame 3, 5, 3'-T 3, zum anderen aber auch 3, 3', 5'-T 3, die sogenannte reverse T 3, r T 3; ein Schilddrüsen-Hormon, das nicht direkt in den Stoffwechsel der Zellen eingreift, dem man aber eine Regelfunktion zuschreibt. Nach LABHARD (5) wird das abgebaute T 4 bei normaler Stoffwechsellage zu 5o % r T 3 sowie 35 % T 3 abgebaut.
SURKS (17) glaubt, dass 4o - 5o % des T 4's zu T 3 konvertiert.
Die Regulation dieser Monodejodierung scheint sehr komplex zu sein und ist noch nicht im einzelnen erforscht. Bei Neugeborenen während Hungerzuständen wird das T 4 vermehrt in Richtung r T 3 abgebaut, der T 3-Spiegel sinkt. Ebenso in lebensbedrohlichen Situationen, z. B. im akuten und protrahierten Schock scheint die Körperperipherie vermehrt r T 3 zu bilden.
FRIEDRICH (2) hat durch Amniozentese zu verschiedenen Zeiten der Gravidität gezeigt, das r T 3 das überwiegend im Feten zirkulierende Schilddrüsen-Hormon ist und als Indikator für die kindliche Schilddrüsen-Funktion herangezogen werden kann.
Zusammenfassend ergibt sich also für die Stoffwechselvorgänge in der Körperperipherie bezüglich der Schilddrüsen-Hormone folgendes Bild :

Die Schilddrüse bildet hauptsächlich T 4, das als "Prohormon" oder "Speicherform" des Schilddrüsenhormons anzusehen ist. Je nach Stoffwechselbedürfnissen wird daraus in der Peripherie das stoffwechselaktive T 3 gebildet, oder in einer Art "Leerlaufreaktion" das inaktive r T 3.
Dazu passt auch die Bemerkung von LUEG (6), dass r T 3 die normale Konversion von T 4 nach T 3 hemmt.
Damit hat der Körper die Möglichkeit, je nach Energieangebot und Sauerstoffversorgung der Zellen deren Metabolismus zu steuern, wie dies z. B. in Schocksituationen durch den fortgeschrittenen Substratmangel in der Peripherie ja auch sinnvoll ist.

A. 3 Regulation der Schilddrüsen-Funktion

Die Schilddrüse ist eingebaut in ein ganzes System von Stellgliedern des Schilddrüsen- Regelkreises. Sie selbst wird gesteuert durch das im Hypophysenvorderlappen (HVL) gebildete TSH, das auf die Konzentration der Steuergröße, nämlich das freie T 4 (11), reagiert.
Diesem direkten Regelkreis ist die Achse Hypothalamus-Hypophyse übergeordnet, der Transmitter ist hier TRH. Dieses TRH stimuliert die Hypophyse direkt. Ausserdem unterliegt die Schilddrüse selbst gewissen Autoregulationsmechanismen.

T R H - dieses Hormon ist seit 197o im großen Stil synthetisierbar und hat eine Flut von Publikationen hervorgerufen.

Im folgenden ein Überblick über die wichtigsten Eigenschaften:

TRH wird in den Nuclei paraventriculares und supraoptici des Hypothalamus gebildet. Durch nervale Reize gelangt es in die venöse Blutbahn und über einen kurzen portalen Shunt in den HVL. Dort wird es an 2 Rezeptoren mit verschiedener Affinität gebunden (1o) und bewirkt dort die rasche TSH-Ausschüttung.

TRH wird im peripheren Blut sofort metabolisiert und ist deshalb dort nur sehr schwer nachzuweisen. Durch Erhöhung der Konzentration des cAMP wirkt das TRH in den Zellen des HVL. Diese Wirkung wird antagonisiert durch eine von den Schilddrüsen-Hormonen induzierte Bildung eines bestimmten Proteins im HVL selbst (5, 1o), also durch einen negativen Feed-back. Die Bildung dieses Hemmproteines wird nach SCHADLOW (14) durch T 3 induziert, wobei unklar ist, ob es sich um T 3 direkt aus dem Blut handelt oder wie SILVA (16) meint, ob intrahypophysär T 4 zu T 3 konvertiert wird.

Da die Rückkopplung zwischen Schilddrüse und HVL auch ohne T 3 funktioniert, dann allerdings ist der TSH-Spiegel stark erniedrigt, verändert also TRH die Regelgrösse direkt, indem es an einem der Stellglieder die Stellgrösse ändert. Ein direkter Einfluss von Schilddrüsen-Hormonen auf den Hypothalamus ist nach den bisherigen Untersuchungen wohl auszuschliessen.

T S H wird in den basophilen Zellen des HVL gebildet, das Molekulargewicht beträgt 28.ooo. Es besteht aus 2 Peptidketten. Die Aminosäuresequenz bei Rinder-TSH ist vollständig, bei menschlichem TSH aber nur zum Teil aufgeklärt. Durch verbesserte RIA kann der TSH-Spiegel inzwischen bei allen Situationen, also auch im untersten Normbereich, exakt gemessen werden. Der Normwert liegt bei o.9 - 1.5 µU/ml, der Streubereich bei o.3 - 2.1 µU /ml (5). Die Halbwertzeit des TSH im Blut beträgt 3o - 1oo min., die tägliche Sekretion liegt zwischen 1oo und 42o mU/Tag, je nach Autor (5). Wie zu erwarten, besteht eine umgekehrt proportionale Korrelation zwischen TSH und T 4.
Mit der TSH-RIA-Messung lassen sich heute leichte Hypothyreosen elegant diagnostizieren.
TSH wird in den Schilddrüsenzellen an spezifische Rezeptoren der Zellmembran gebunden, stimuliert dadurch die Adenylatcyclase, sodass nach kurzer Zeit die Anzahl der Kolloidtröpfchen pro Zelle und die Hormonsekretion ansteigt, ebenso die Bildung von TG und die Organifizierung von Jodid. Summarisch überwiegt aber der TG-Abbau, die TSH-dauerstimulierte Zelle ist arm an Kolloid.
YU (18) fand eine negative Rückkopplung von T 4 auf die TSH-induzierte Reaktion der Schilddrüsen-Zelle, was nach seiner Meinung auf eine kurze, direkte Schleife innerhalb der Schilddrüse hinweist. Die meisten Organe des Körpers bauen TSH ab, natürlich besonders Schilddrüse und Niere (9).

Ausserdem gibt es eine Autoregulation der Schilddrüse : je nach Jodangebot im Blut wird die Aufnahme in die Zellen reguliert, um den Vorrat an Hormon konstant zu halten. Dies gilt auch für den Fall eines TSH-Ausfalls. Zudem ist die Schilddrüse reich mit sympathischen Nervenfasern des autonomen Nervensystems innerviert, Prostaglandine und biogene Amine scheinen bislang noch ungeklärte Wirkung auszuüben. Weiter wurden noch einige extrathyreoidale Regulationsmöglichkeiten beschrieben, zum einen über Veränderung der Konzentration der T 4 - bindenden Proteine TBG und TBPA, zum anderen über eine Veränderung der peripheren Konversionsrate zu T 3 und r T 3. Über die Einbeziehung der beiden extrathyreoidalen Hormonspeicher in Niere und Leber, deren gespeicherte T 4-Mengen wohl fast so gross sind wie die im Blut zirkulierende T 4 - Menge (5), gibt es noch keine genauen Untersuchungen. Es ist lediglich bekannt, dass das "Leber - T 4 " rasch mit dem "Serum T 4" ausgetauscht wird.

B. Material und Methoden

An dieser Studie über die Wirkung des neuen T 3-Retard-Präparates TT nahmen im Zeitraum September 1981 bis März 1983 insgesamt 67 Patienten teil. Alle Patienten waren kurz vor ihrer Teilnahme an dieser Studie strumektomiert, radiojodbehandelt und zum Teil extern nachbestrahlt worden. Sie waren in körperlich guter Verfassung, wohnten zu Hause und kamen ambulant zur Behandlung und zur Untersuchung. Weniger als 1o % der Patienten nahmen ausser dem zu bewertenden Schilddrüsen-Hormon-Präparat und eventuell AT 1o weitere Medikamente ein, zumeist ggf. Digitalis- und Herz-Kreislauf-Präparate.

Da die Patienten nach einem Überwachungszeitraum von 1 - 2 Jahren nach der Strumektomie und Radiatio auf ein T 4 -Präparat umgesetzt werden, konnten insgesamt nur 47 Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet und untersucht werden. Bei diesen 47 Patienten wurde je nach Grad der Substitution im Laufe der Zeit die ursprünglich angesetzten 1oo y T 3 auf 2oo y T 3, in einem Extremfall sogar bis auf 26o y T 3 in Form von TT-Tabletten erhöht. Bei allen Patienten, deren Ergebnisse in die Auswertung mit einbezogen wurden, lagen die T 4-Blutspiegel sicher unter 2 µg/dl , das heisst, es bestand kein Anhalt für eine Metastasierung des Schilddrüsen-Karzinoms.

Von den 47 Patienten hatten 15 Patienten ein Schilddrüsen-Karzinom vom rein papillären Typ, 27 ein Karzinom vom follikulären Typ und 2 Patienten ein gemischt papillär/follikuläres Karzinom.

Die maximale Speicherung der Rest-Schilddrüse lag im Bereich von weniger als 1.o % bis 4.9 %, im Durchschnitt 1.58 %, das heisst, die Eigenfunktion der Schilddrüse war ausreichend ausgeschaltet.
Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 52.9 Jahre, 9 Patienten waren männlichen, 38 Patienten weiblichen Geschlechts.

Methoden

Die Schilddrüsenwerte wurden im Labor der Nuklearmedizinischen Abteilung des Medizinischen Strahleninstituts der Universität Tübingen mittels Radioimmunessay (T 3 -RIA der Firma Miles, T 4 RIA der Firma Becton-Dickinson, TSH RIA der Firma Abbott) bestimmt, der TSH-Stimulationstest erfolgte mit Antepan 2oo der Firma Henning, die Blutspiegel wurden 3o Minuten nach Applikation entnommen.
Für das Schilddrüsen-Labor der Abteilung für Nuklearmedizin gelten folgende Normwerte:

T 3	58 - 211 ng/dl
T 4	5 - 12 ug/dl
TSH basal	unter 6 µE/ml
TSH nach Stimulation	2 - 25 µE/ml

Ablauf der Untersuchung:

Je nach Zumutbarkeit für die Patienten wurden die Schilddrüsen-Werte bestimmt, zuerst am 1. Tag der T 3-Einnahme nach vorheriger 14-tägiger Hormonabstinenz, sowie nach längerer Dauereinnahme, frühestens nach 4 Wochen. Die Werte wurden jeweils nüchtern, d.h. vor Tabletteneinnahme, 1 Stunde, 4 Stunden und 6 Stunden nach Einnahme der Tablette ermittelt.
(TT 1oo enthält 1oo y T 3, TT 2o dem entsprechend 2o y T 3)

C. Ergebnisse:

In einer Vorstudie 1981 mit 23 Patienten wurde die Wirksamkeit von TT 1oo überprüft. Damals zeigte sich, dass bei 78 % der Patienten normal hohe T 3- Spiegel im Tagesprofil erreicht wurden, 11 % hatten allerdings trotzdem erhöhte TSH-Werte (grösser als 11 µE/ml). 22 % waren laborchemisch untersubstituiert, 13 % fühlten sich schlechter als unter einem normalen T 3-Präparat (Thybon, Firma Hoechst).

Im folgenden Zeitraum bis März 1983 wurden dann insgesamt 47 Patienten mit TT substituiert, initial mit 1oo - 14o y T 3/Tag. Zeigte sich bei der nächsten Untersuchung klinisch oder laborchemisch eine Untersubstitution, wurde die Dosis successive erhöht, bis ausreichende T 3-Spiegel vorlagen oder die Patienten auf ein T 4-Präparat umgestellt werden konnten.

Insgesamt ergab die Studie die folgenden Ergebnisse:

Von den 47 Patienten waren insgesamt 15 ausreichend einstellbar, 32 Patienten dagegen nicht, wobei sich für die einzelnen Patientengruppen folgende Dosismengen ergaben:

Dosis T 3 ret.	Anteil der gut eingestellten Pat.	Anteil der schlecht eingestellten Pat.
1oo y	6o %	75 %
14o y	6 %	3 %
16o y	14 %	3 %
2oo y	2o %	15 %
26o y	o %	4 %

Es zeigte sich, dass die Patienten sehr unterschiedlich auf die Einnahme von TT reagierten.
In den folgenden Abschnitten wird versucht, die entscheidenden Parameter, von denen eine gute Einstellung abhängt, aufzufinden:

a) Vergleich des Alters der Patienten

Die 15 gut eingestellten Patienten waren im Mittel 52.5 Jahre alt mit einer Spanne von 19 - 75 Lebensjahren, die 32 schlecht eingestellten Patienten waren 53.6 Jahre alt; die Spanne betrug hier 29 - 74 Lebensjahre.

b) Vergleich des Geschlechts der Patienten

Von den teilnehmenden 9 Männern war 1 Mann gut, 8 waren schlecht einstellbar; von 38 Frauen waren 14 gut und 24 schlecht, d.h. 11 % der Männer und 29 % der Frauen waren ausreichend substituiert.

c) Vergleich des Körpergewichts der Patienten

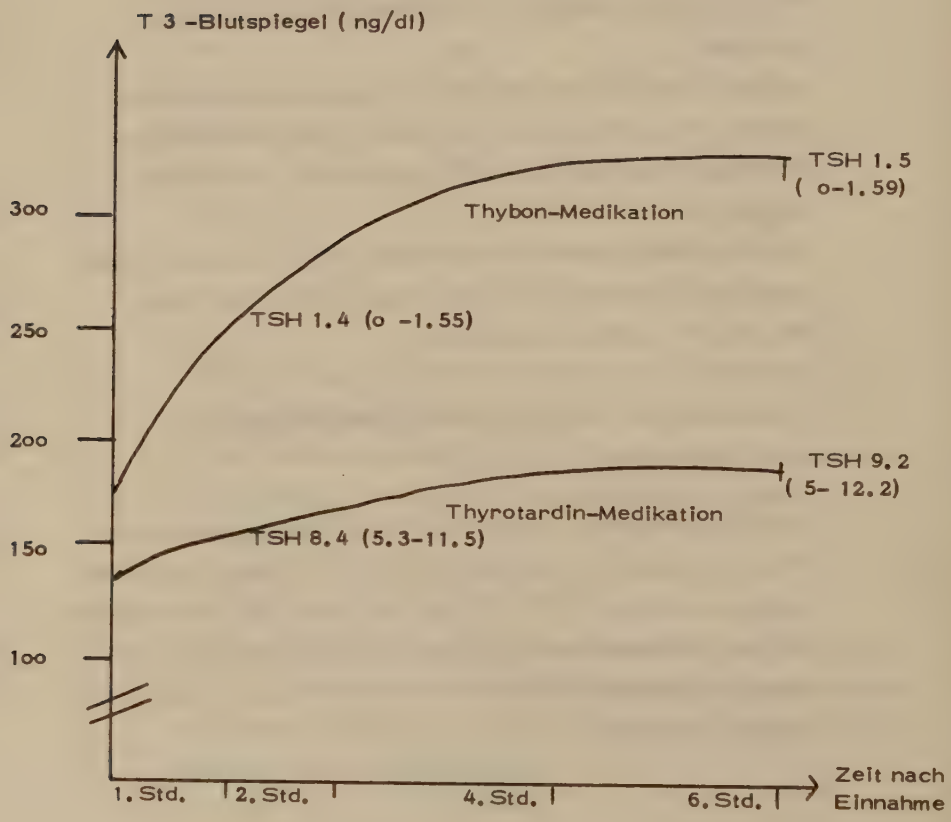
Hier möchte ich einige sehr interessante Einzelbeispiele anführen:
ein männlicher Patient mit einem Körpergewicht von 1o3 kg war mit 16o y TT sehr gut, ein anderer männlicher Patient mit einem Körpergewicht von 93 kg mit 26o y TT schlecht eingestellt.
Eine weibliche Patientin mit 66 kg bei 2oo y TT sehr schlecht, eine andere Patientin mit einem Körpergewicht von 7o kg bei 2oo y TT sehr gut eingestellt.

d) Vergleich der Patienten anhand ihres Schilddrüsen-Karzinom-Typs :

Wie bereits erwähnt, hatten 61.4 % der Patienten ein Schilddrüsen-Karzinom vom follikulären Typ, 26 % dieser Patienten waren gut eingestellt; 34.1 % vom papillären Typ, davon waren 33 % gut eingestellt und 4.5 % hatten ein Schilddrüsen-Karzinom vom gemischt papillär/follikulären Typ. 5o % waren hier gut eingestellt.

e) Vergleich der Tagesprofile von T 3 und TSH

Bei 3 Patienten konnte ich vergleichend Tagesprofile von T 3 und TSH-Spiegeln sowohl unter einem normalen T 3-Präparat (Thybon, Firma Hoechst) als auch unter TT messen.
In der folgenden Graphik sind die gemittelten Werte der 3 Patienten dargestellt:



f) T R H -Test

Abschliessend wurde bei den 19 im Januar 1983 noch an dieser Studie teilnehmenden Patienten ein TRH-Test mit Antipan 1oo der Firma Henning durchgeführt und zwar unter der jeweils laufenden Medikation, die in vielen Fällen immer noch nicht ausreichend zu sein schien.
Deshalb waren die Stimulationstests bei 9 Patienten, deren TSH-Werte bereits basal um und über 4o µE/ml lagen, nicht auswertbar. Von den restlichen 1o Patienten hatten 5 eine gute Suppression der Schilddrüse, d.h., die TSH-Werte nach Stimulation stiegen nicht über 5o % des Basalwertes oder über total 3 µE/ml an, bei den anderen 5 Patienten hingegen lagen die Werte nach Stimulation weit über 3o µE/ml.

g) Intraindividueller Vergleich

Vergleicht man nun die gewonnenen Daten der einzelnen Patienten miteinander, so lässt sich in vielen Fällen ebenfalls keine Korrelation zwischen der applizierten Dosis T 3 und den Blutspiegelwerten T 3 feststellen.
Zum Beispiel hat Patient Nr. 17 im August 1981 unter 1oo y TT einen morgendlichen T 3 - Nüchternwert von 87 ng/dl, woraufhin die Dosis auf 2oo y TT erhöht wurde, im Oktober 1981 lag der Nüchternwert bei 4o ng/dl T 3, im Januar 1982 ebenfalls unter 2oo y TT bei 6o ng/dl, im Februar 1982 bei derselben Dosis bei 98 ng/dl bei einem basalen TSH von o.1 µE/ml und subjektivem Wohlbefinden. Im August 1982 unter 2oo y TT

ergaben sich nüchtern wieder nur Werte von 6o ng/dl bei einem basalen TSH von 43 µE/ml.

Patient Nr. 36 bekam bis Dezember 1981 ein normales T 3-Präparat, Thybon-1oo; er hatte dabei basal T 3-Werte von 347 ng/dl und ein TSH von 1.18 µE/ml.
Nach der Umsetzung auf TT 1oo im Mai 1982 lag der basale T 3-Wert bei 172 ng/dl bei TSH 1.47 µE/ml und im Januar 1983 unter ebenfalls 1oo y TT bei basal T 3 von 4o ng/dl und TSH von 31 µE/ml.

Patient Nr. 4o bekam im Mai 1982 14o y TT und hatte ein Basal- T 3 von 214 ng/dl, TSH lag über 4o µE/ml, nach Dosiserhöhung auf 2ooy TT hatte er im September 1982 ein Basal-T 3 von 146 ng/dl, TSH über 4o µE/ml und deutliche klinische Zeichen der Hypothyreose. Aber unter 15o y Thybon hatte der Patient ein Basal-T 3 von 292 ng/dl bei einem TSH von o.5 µE/ml.

Patient Nr. 39 bot unter 12o y TT ein T 3 von 73 ng/dl, TSH über 4o µE/ml - unter 12o y Thybon aber plötzlich ein Basal-T 3 von 163 ng/dl mit einem TSH-Wert von 1.95 µE/ml.

Patient Nr. 57 lag mit 1oo y TT bei einem T 3-Wert von 97 ng/dl und einem TSH über 4o - mit der Substitution von 1oo y Thybon bei 24o ng/dl T 3 und o.1 µE/ml TSH.

i) Nebenwirkungen :

Echte Nebenwirkungen der TT-Präparationen waren nicht zu erwarten und wurden auch nicht beobachtet. Subjektives Missempfinden der Patienten unter der TT-Medikation entsprach dann den klinischen Zeichen der Hypothyreose.

D. Diskussion

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie kritisch, so ergibt sich, dass kein Zusammenhang zwischen bestimmten Parametern von Seiten der Patienten und der jeweiligen Höhe der T 3-Spiegel, also einer ausreichenden Substitution, aufzuzeigen ist.

Bereits Tabelle 1 macht deutlich, dass eine einfache Dosiserhöhung bei den schlecht eingestellten Patienten auch nicht zu befriedigenden Ergebnissen führt, sonst wäre der Anteil der mit hohen Dosen gut eingestellten Patienten wesentlich höher.

Die Betrachtungen zum Alter, Geschlecht, Körpergewicht der Patienten oder zum Schilddrüsen-Karzinom-Typ machen ebenfalls deutlich, dass keine Korrelation zwischen diesen Parametern und einer guten Substitution vorhanden ist. Die in d) vorliegenden 5o % von gut eingestellten Patienten beim gemischten Karzinom-Typ sind wegen der sehr kleinen Zahl am Gesamt-Patienten-Gut sicherlich nicht relevant.

Im abschliessenden TSH-Test hatten von 19 Patienten nur 5 eine gute Suppression der Schilddrüse, d.h. 26.3 %. Interessant ist hierbei übrigens, dass die Höhe des basalen T 3 -Spiegels keine Aussage über die Qualität der Suppression zulässt; Patient Nr. 8 hatte ein Basal-T 3 von 32o und der TSH-Spiegel stieg unter Stimulation von 3.7 uE/ml auf 34.2,

während Patient Nr. 46 mit einem basalen T 3 von 323 ng/dl im Test von einem basalen TSH von 1.01 µE/ml nur auf 2.44 µE/ml anstieg, also gut supprimiert war.

Betrachtet man nun die intraindividuellen Vergleiche der Abschnitte g) und h), so muss man feststellen, dass keine Korrelation zwischen applizierter Dosis T 3- Retard und den T 3-Blutspiegelwerten festgestellt werden kann.
An einigen Beispielen wurde dargestellt, wie unterschiedlich die Werte der einzelnen Patienten im Laufe der Untersuchung trotz gleichbleibender Medikation waren.
Oft führte eine Dosiserhöhung des TT eher zu einem Absinken der T 3-Werte - übrigens nicht nur bei den Basalwerten, sondern auch im gesamten Tagesprofil.

Gibt man schliesslich die gleiche Menge in einem normalen Hormonpräparat (Thybon),erhöht sich der Blutspiegel von T 3 eklatant, der TRH-Test zeigt eine ausreichend supprimierte Schilddrüse.
Der Kurvenvergleich der Tagesprofile in e) lässt zwar den erwünschten verlangsamten Anstieg des T 3-Titers erkennen, aber die erhöhten TSH-Werte deuten auf eine ungenügende Suppression der Hypophyse im Hormonregelkreis hin.
Nur sehr wenige Patienten nahmen neben dem Schilddrüsen-Hormon weitere Medikamente ein; so scheidet eine Interaktion mit anderen Pharmaka als Erklärung für die ungenügende Resorption aus.

Zusammenfassend muss gesagt werden, dass sich kein Parameter von Seiten der Patienten erkennen lässt, der die ungenügenden T 3-Blutspiegel erklären könnte. Besonders eindrucksvoll erscheinen mir die intraindividuellen Vergleiche, die eher an eine ungenügende und stark schwankende Resorption des Hormons aus dem T 3-Retard-Präparat TT denken lassen.

So möchte ich abschliessend wie folgt zur Wirkung von TT Stellung nehmen:

Aus allen Untersuchungen und Ergebnissen im Laufe dieser Studie habe ich den Eindruck gewonnen, als fände eine gleichmässige und vor allem ausreichend hohe Abgabe von T 3 aus der vorliegenden galenischen Retard Präparation nicht statt, d.h. es wird nicht genügend T 3 freigesetzt, um den Tagesbedarf strumektomierter Patienten voll zu decken.
Die bisherige Galenik des TT beruht auf einer Auflösung der Tablette durch die Magensäure und anschliessender Resorption des freigesetzten Hormons im Duodenum. Dabei ergab sich eine in vitro-Resorptionszeit für die gesamte Dosis T 3 einer Tablette TT von 8 Stunden (mündliche Information der Firma Henning).
Leider ist mir nicht bekannt, wie lange die Verweildauer im Magen sein muss, um die Tablette vollständig aufzulösen. Mir scheint aber, dass auch diese Einwirkungszeit zu lang angesetzt wurde, d.h. in vivo nicht erreicht wird.

Interessanterweise gab eine an dieser Studie teilnehmende Patientin an, sie hätte mehrfach unverdaute Tablettenreste im Stuhl beobachtet, wobei sie keine Medikamente ausser TT einnahm.

Seit Anfang des Jahres 1983 bemüht sich die Herstellerfirma Henning übrigens um eine neue galenische Präparation mit Polymeren, die eine reine zeitabhängige Auflösung haben und deren Resorptionszeit in vitro maximal 4 Stunden betragen soll.

E. Zusammenfassung

In einer klinischen Studie von 1981 bis 1983 wurde an 47 Patienten, die wegen eines Schilddrüsen-Karzinoms strumektomiert und nachbehandelt wurden, die erforderliche Schilddrüsen-Hormonsubstitution mit einem neuen T 3 -Retard-Präparat (Thyrotardin (TT) der Firma Henning, Berlin) durchgeführt.
Anhand von Blutspiegeluntersuchungen von T 3, T 4 und TSH, sowie Schilddrüsen-Stimulationstests wurde versucht, die Wirksamkeit, d.h. ausreichend hohe T 3-Werte bei niedrigem TSH und gut supprimierter Schilddrüse, dieser neuen galenischen Präparation zu überprüfen.

Im folgenden die wichtigsten Ergebnisse in Tabellen:

Von 47 teilnehmenden Patienten konnten 15 Patienten gut, 32 nur schlecht eingestellt werden.
Im abschliessend bei 19 Patienten durchgeführten TRH-Stimulationstest betrug der TSH-Spiegel bei

	9 Patienten basal bereits	4o µE/ml
	5 Patienten nach Stimul.	3o µE/ml
nur	5 Patienten nach Stimul.	1.5 µE/ml

Das Alter der gut eingestellten Patienten lag im Mittel bei 52.5 Jahren (Spanne 19 - 75 Jahre), der schlecht eingestellten Patienten bei 53.6 Jahren (Spanne 29 - 74 Jahre).

Höhe der Dosis T 3 Retard bei gut und schlecht eingestellten Patienten:

Dosis	Anteil der Pat. an der Gesamtzahl gut eingestellt	Anteil der Pat. an der Gesamtzahl schlecht eingestellt
1oo	6o %	75 %
14o	6 %	3 %
16o	13 %	3 %
2oo	2o %	15 %
26o	o %	3 %

Vergleich der Körpergewichte:

Männliche Patienten: 1o3 kg mit 16o yTTgut eingestellt
93 kg mit 26o yTTschlecht eingestellt

Weibliche Patienten: 7o kg mit 2oo yTTgut eingestellt
66 kg mit 2oo yTTschlecht eingestellt

Als Ergebnis muss abschliessend festgestellt werden, dass mit TT keine sicheren und stabilen T 3- Blutspiegelwerte erreicht werden, wobei alle Untersuchungen dieser Arbeit den Schluss nahelegen, dass keine ausreichende und gleichbleibende Resorption des oral zugeführten T 3 stattzufinden scheint.

Ein klinischer Einsatz dieser T 3-Retard-Präparation scheint also vorerst nicht sinnvoll.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. BRAVERMANN, L.E., S.H. INGBAR, K. STERLING:

Conversion of T 4 to T 3 in athyreotic subjects
J. Clin. Invest. 49 (197o) 855

2. FRIEDRICH, E.:

rT3 als Indikator der fötalen Schilddrüse
Z. Geburtshilfe und Perinatologie 185 (1981) 96

3. HELLSTEIN, P., H.E. KELLER, B. WEINHEIMER, H. WESCH:

Thyreoid iodine concentration and total thyreoid in normal subjects
Clin. Endocrinol. 9 (1978) 351

4. KLEIN, E. :

Die Schilddrüse
Springer-Verlag 1978

5. LABHARD, A.:

Klinik der inneren Sekretion
Springer-Verlag, 1978

6. LUEG, R.:

Altersabhängige basale und stimulationsbedingte Sekretion von LH, FSH, Prolactin und Schilddrüsenhormonen bei Männern zwischen 2o und 7o Jahren.
Dissertation Universität Münster, 1979

7. MUTTURDI, S.:

Untersuchungen zur Suppressionstherapie mit Schilddrüsenhormonen nach Thyreoidektomie.
Dissertation, Universität Tübingen, 1977

8. NICOLOFF, J.T., I.C. LOW, J.H. DUSSAULT, D.A. FISCHER :

Simultaneous measurement of T 3, T 4, peripheral turnover-kinetics in man.
J. Clin. Invest. 51 (1972) 473

9. OBERDISSE, K., E. KLEIN, D. REINWEIN :

Die Krankheiten der Schilddrüse.
Thieme-Verlag Stuttgart, 198o

1o. PFANNENSTIEL, P.:

Diagnostik von Schilddrüsen-Krankheiten.
Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik Wiesbaden, 1974

11. PFANNENSTIEL, P.:

Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Firma Henning, Berlin - Grosse-Verlag 1979

12. PITTMANN, L. S., J. B. CHAMBERS jun., V. H. READ:

The rate of extrathyreoidal conversion of T 4 to T 3 in man.
J. Clin. Invest. 49 (197o) 75 A

13. POCHIN, E. E.:

Investigation of thyreoid function and disease with radio-iodine
Lancet 11 (195o) 41

14. SCHADLOWS, A. R., M. J. SURKS, H. L. SCHWARTZ, J. H. OPPENHEIMER:

Specific T 3 binding sites in the anterior pituary of the rat.
Science 176 (1972) 1252

15. SCHMIDT, K. J.:

Konversion der Schilddrüsenhormone in der Körperperipherie.
Therapiewoche 23 (198o) 32

16. SILVA, J. E., P. R. LARSEN:

Pituary nuclear T 3 during acute T 3 and T 4 induced TSH-suppression in hypothyreoid rats.
Meeting Am. Thyreoid Assoc. T 21 Cleveland 1977

17. SURKS, M. J., A. R. SCHADLOWS, J. M. STOCK, I. H. OPPENHEIMER:

Determination of iodothyronine absorption and conversion of T 4 to T 3
J. Clin. Invest. 52 (1973) 8o3

18. YU, S., Y. FRIEDMAN, R. RICHMANN, G. BURKE:

Altered thyroid responsivity induced by circulating thyroid hormon
J. Clin. Invest. 57 (1976) 745

LEBENSLAUF

Am 17.9.1953 wurde ich, Günther Bauer, als erstes Kind der Eheleute Dr. jur. Otto Bauer und Waldtraut Bauer, geb. Bexen, in Fürstenfeldbruck geboren.

In Gehrden bei Hannover besuchte ich die Grundschule und das Claudius-Gymnasium; dort machte ich am 10.5.1972 das Abitur im neusprachlichen Zweig. Danach absolvierte ich meine Wehrpflicht in der Sanitätstruppe bis September 1973.

Beginn des Studiums der Biologie in Fribourg/Schweiz, Vordiplom September 1974 an der TU Braunschweig, danach Fortsetzung des Studiums an der Universität Tübingen. Zum WS 1977/78 bekam ich einen Studienplatz für Humanmedizin. Abschluß des Biologiestudiums mit dem Diplom April 1978. Physikum im März 1980, Staatsexamen 1. Teil März 1981, 2. Teil März 1983. Danach Wechsel an die Universität Göttingen und Praktisches Jahr im Städt. Krankenhaus Lüneburg. 3. Teil des Staatsexamens am 9.4.1984.

Nach der Approbation Einstellung durch die Stadt Lüneburg für die Chirurgische Abteilung des Städt. Krankenhauses.

Seit Oktober 1981 bin ich mit Irmtraut Bauer, geb. Körber, verheiratet. Wir haben einen Sohn.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45